

- For more records, click the Records link at page end.
- To change the format of selected records, select format and click **Display Selected**.
- To print/save clean copies of selected records from browser click **Print/Save Selected**.
- To have records sent as hardcopy or via email, click **Send Results**.

| | | | | |
|---|----------------------------|---------------------|-------------------------|-------------|
| <input checked="" type="checkbox"/> Select All | | | Format | |
| <input checked="" type="checkbox"/> Clear Selections | Print/Save Selected | Send Results | Display Selected | Full |

1. ☒ 24/19/1

004540191

WPI Acc No: 1986-043535/198607

XRAM Acc No: C86-018275

XRPX Acc No: N86-031799

Resorbable implants based on collagen - contg.

amino-glycoside antibiotic and polyanionic polymer

Patent Assignee: BRAUN MELSUNGEN AG B (BINT); INTERMEDICAT GMBH (INTG);
MERCK PATENT GMBH (MERE)

Inventor: DINGELDEIN E; FLECKENSTE P; WAHLIG H

Number of Countries: 019 Number of Patents: 011

Patent Family:

| Patent No | Kind | Date | Applicat No | Kind | Date | Week |
|-------------|------|----------|-------------|------|----------|----------|
| EP 170979 | A | 19860212 | EP 85109263 | A | 19850724 | 198607 B |
| DE 3429038 | A | 19860220 | DE 3429038 | A | 19840807 | 198609 |
| AU 8545792 | A | 19860213 | | | | 198614 |
| JP 61047413 | A | 19860307 | | | | 198616 |
| ZA 8505970 | A | 19860206 | ZA 855970 | A | 19850807 | 198619 |
| FI 8503023 | A | 19860208 | | | | 198627 |
| DK 8503557 | A | 19860208 | | | | 198629 |
| DD 235827 | A | 19860521 | | | | 198638 |
| PT 80923 | A | 19860814 | | | | 198639 |
| ES 8608889 | A | 19861216 | ES 545963 | A | 19850807 | 198707 |
| CN 8505953 | A | 19870225 | | | | 198820 |

Priority Applications (No Type Date): DE 3429038 A 19840807

Cited Patents: No-SR.Pub

Patent Details:

| Patent No | Kind | Lan | Pg | Main IPC | Filing Notes |
|-----------|------|-----|----|----------|--------------|
| EP 170979 | A | G | 19 | | |

EP 170979 A G 19

Designated States (Regional): AT BE CH DE FR GB IT LI NL SE

Abstract (Basic): EP 170979 A

Resorbable implants comprise a reconstituted collagen tissue or sponge loaded with an aminoglycoside antibiotic (I) and a bioresorbable polyanionic polymer.

The collagen is in the form of fibres with a length of up to 10mm and is opt. crosslinked with HCHO, glutaraldehyde, glyoxal or hexamethylene diisocyanate. (I) is gentamycin sulphate (Ia) and (II) is a salt of an acidic polysaccharide, esp. Na alginate or pectate. (I) is present in an amt. of 1-10 wt.% and (II) is present in excess over (I).

USE/ADVANTAGE - The implants are useful for local control of infection in soft tissue wounds. They provide sustained release of (I) over long periods, have good biocompatibility and are completely resorbed. (19pp Dwg.No.0/0)

Title Terms: RESORPTION; IMPLANT; BASED; COLLAGEN; CONTAIN; AMINO; GLYCOSIDE; ANTIBIOTIC; POLY; ANION; POLYMER

Derwent Class: A96; B07; P34

International Patent Class (Additional): A61K-009/22; A61K-013/70;

A61K-031/71; A61K-047/00; A61L-015/03; A61L-027/00

File Segment: CPI; EngPI

THIS PAGE BLANK (USPTO)

Manual Codes (CPI/A-N): A03-C01; A10-E21; A12-V02; A12-V03A; B02-G;
B04-B04A6; B04-C02D; B11-C04A; B12-A07; B12-M10A
Plasdoc Codes (KS): 0036 0216 0044 0231 1989 2001 2020 2198 3217 2300 2330
2410 2493 2524 3250 2765 3286
Polymer Fragment Codes (PF):
001 014 04- 06- 09- 230 231 24- 259 341 357 359 392 399 43& 473 48- 481
51& 52& 532 533 535 55& 645 681
002 014 04- 06- 09- 230 231 24- 259 341 357 359 392 399 43& 473 48- 481
51& 52& 532 533 535 55& 645 681
Chemical Fragment Codes (M1):
02 J0 J011 J1 J111 M423 M431 M630 M782 M903 M910 P942 R052 V0 V733
03 J0 J012 J1 J111 J2 J211 L8 L811 L815 L817 L818 L831 L832 M210 M211
M272 M280 M281 M320 M423 M431 M630 M782 M903 P942 R052 V735
04 M423 M431 M782 M903 P942 R052 V752
Chemical Fragment Codes (M2):
01 F012 F013 F014 F015 F016 F017 F019 F123 F199 G037 G563 H1 H101 H102
H121 H122 H162 H181 H4 H403 H405 H422 H424 H461 H481 H5 H522 H8 K0
L8 L814 L817 L818 L819 L821 L834 M1 M126 M129 M141 M149 M210 M211
M240 M273 M281 M282 M311 M312 M321 M331 M340 M342 M373 M391 M413
M431 M510 M522 M530 M541 M640 M782 M903 P220 P942 R052 V0 V071
Chemical Fragment Codes (M6):
05 M903 P220 P942 R052 R111 R220
Derwent Registry Numbers: 0001-U; 0823-U; 1455-U; 1866-U

Derwent WPI (Dialog® File 351): (c) 2001 Derwent Info Ltd. All rights reserved.

☒ Select All
☒ Clear Selections

Print/Save Selected

Send Results

Display Selected

Format

Full

© 2001 The Dialog Corporation plc

THIS PAGE BLANK (USP)



Europäisches Patentamt
European Patent Office
Office européen des brevets

⑪ Veröffentlichungsnummer:

0 170 979
A2

⑫

EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG

⑰ Anmeldenummer: 85109263.5

⑱ Anmeldetag: 24.07.85

⑤① Int. Cl.: **A 61 K 47/00**, A 61 K 31/71,
A 61 L 15/03, A 61 L 27/00

③① Priorität: 07.08.84 DE 3429038

④③ Veröffentlichungstag der Anmeldung: 12.02.86
Patentblatt 86/7

④④ Benannte Vertragsstaaten: AT BE CH DE FR GB IT LI NL
SE

⑦① Anmelder: Merck Patent Gesellschaft mit beschränkter
Haftung, Frankfurter Strasse 250, D-6100 Darmstadt
(DE)
Anmelder: INTERMEDICAT GMBH, Gerliswilstrasse 74,
CH-6020 Emmenbrücke (CH)

⑦② Erfinder: Fleckenstein, Peter, Dr., Am Bürgerhaus 4,
D-3501 Fuldabrück 1 (DE)
Erfinder: Wahlig, Helmut, Dr., Roemheldweg 16,
D-6100 Darmstadt (DE)
Erfinder: Dingeldein, Elvira, Dr., Am Spitzenpfad 9,
D-6072 Dreieich (DE)

⑤④ Wirkstoffdepot.

⑤⑦ Die Anmeldung betrifft ein resorbierbares Wirkstoff-De-
pot auf Basis von Kollagen, dadurch gekennzeichnet, daß ein
rekonstituiertes Kollagen mit Vlies- oder Schwammstruktur mit
einem Aminoglykosid-Antibiotikum und einem bioresorbierba-
ren Polymeren mit polyanionischem Charakter beladen ist.

ACTORUM AG

Wirkstoff-Depot

Die Erfindung betrifft ein resorbierbares Wirkstoff-Depot auf Basis von Kollagen.

5 Es sind bereits zahlreiche Materialien als Träger für medizinische Wirkstoffe vorgeschlagen worden, die in den Körper eingebracht werden können und dort während oder nach der Freisetzung des Wirkstoffs resorbiert werden, so daß eine nachträgliche Entfernung des Trägers entfallen kann. In der Regel sind es synthetische organische Polymere, es
10 sind aber auch Implantate auf Basis von Kollagen vorgeschlagen worden.

So sind in der DOS 2843963 im Körper resorbierbare geformte Massen beschrieben, wobei pulverförmiges denaturiertes Kollagen zusammen mit einem Wirkstoff und einem Bindemittel
15 zu Formkörpern verpreßt ist. In der EP-OS 69 260 wird eine wirkstoffhaltige blattförmige Kollagen-Einlage beschrieben, die ggf. zu einer Stabform aufgewickelt wird. Zur Herstellung dieses Kollagens wird eine Kollagen-Lösung verwendet, die gefriergetrocknet wird.

20 Alle diese Zubereitungen sind jedoch noch nicht optimal in bezug auf die Freisetzung des Wirkstoffs, die Verträglichkeit und das Resorptionsverhalten des Trägers. Es bestand deshalb die Aufgabe, ein Wirkstoff-Depot zu fin-

den, mit dem insbesondere Aminoglykosid-Antibiotika so in den Körper eingebracht werden können, daß der Wirkstoff über einen ausreichend langen Zeitraum in ausreichend hoher Konzentration freigesetzt wird, wobei das Depot gut
5 verträglich ist und gut resorbiert wird.

Es wurde nun gefunden, daß ein aus rekonstituierten Kollagen-Fasern aufgebautes Wirkstoff-Depot von vliesartiger oder schwammiger Struktur, dessen kollagener Träger zum
10 einen körperverträglich und vollständig resorbierbar ist und zum anderen eingelagerte Wirkstoffe von Aminoglykosid-Charakter protrahiert freizusetzen vermag, dadurch gewonnen werden kann, daß man in die Kollagen-Matrix zusätzlich ein bioresorbierbares Polymeres mit polyanionischem Charakter einbringt.

15 Gegenstand der Erfindung ist daher ein resorbierbares Wirkstoff-Depot auf Basis von Kollagen, das dadurch gekennzeichnet ist, daß ein rekonstituiertes Kollagen mit Vlies- oder Schwammstruktur mit einem Aminoglykosid-Antibiotikum und einem bioresorbierbaren Polymeren mit polyanionischem Charakter beladen ist.
20

Gegenstand der Erfindung ist auch ein Verfahren zur Herstellung eines resorbierbaren Antibiotikum-Depots, das dadurch gekennzeichnet ist, daß zu einer Suspension eines rekonstituierten Kollagens, in dem die native Molekülstruktur weitgehend erhalten ist, mit einer Faserlänge von
25 max. 10 mm, ein Aminoglykosid-Antibiotikum und ein bioresorbierbares Polymeres mit polyanionischem Charakter gegeben wird, vor oder nach dieser Zugabe der pH-Wert der Suspension auf einen Wert unterhalb 7 eingestellt wird
30 und die Suspension, ggf. nach Eingießen in Formen, gefriergetrocknet wird.

Zur Gewinnung des Ausgangsmaterials für die erfindungs-
gemäßen Depots können aus der Literatur bekannte Verfah-
ren herangezogen werden, bei denen das aus Biomaterialien,
wie tierischen Häuten oder Sehnen gewonnene Kollagen in
5 nativer Form anfällt. Bevorzugt wird ein bovines Kollagen
eingesetzt, das aus Haut oder Sehnen gewonnen wurde und
herkunftsbedingt überwiegend aus Typ-I-Kollagen besteht.

Ein Verfahren zur Herstellung eines geeigneten Ausgangs-
materials ist beispielsweise in der DE-PS 27 30 623 be-
10 schrieben.

Wenn für den Wirkstoff-Träger eine erhöhte Formstabili-
tät und eine verlangsamte Bioresorption erwünscht ist,
werden die Polypeptidketten der Kollagen-Matrix zweck-
mäßigerweise mit einem der üblichen Gerbmittel zusätz-
15 lich quervernetzt. Für diesen Zweck geeignete Gerbmittel
sind z. B. Formaldehyd, Glutardialdehyd, Glyoxal, Hexa-
methylen-diisocyanat. Diese werden entweder in wässriger
Suspension, ggf. unter Beigabe einer Puffersubstanz, z. B.
auf Phosphat-Basis, oder in wässrig-alkoholischer Auf-
20 schlämmung mit dem Kollagen umgesetzt. Letzteres Verfahren
wird bevorzugt beim Einsatz von Glyoxal als Vernetzungs-
mittel angewandt. Geeignete Verfahrensbedingungen für die
Vernetzung mit Glutardialdehyd und Hexamethylen-diisocyanat
werden beispielsweise in der DE-PS 27 30 623 bzw. DE-PS
25 29 43 520 beschrieben.

Zur Beladung mit dem Wirkstoff wird das Trägermaterial
zweckmäßig in Form einer 1 - 2 %igen wässrigen Aufschläm-
mung vorgelegt, mit der gewünschten Menge an Wirkstoff
beschickt und danach gefriergetrocknet. Durch die Konzen-

tration des Wirkstoffs in der Kollagen-Aufschlammung kann der Wirkstoffgehalt der Matrix in weiten Grenzen variiert werden. In der Regel wählt man Gehalte von 1 - 10 % Wirkstoff bezogen auf Kollagen-Trockengewicht.

- 5 Als Wirkstoffe können im Prinzip alle Stoffe verwendet werden, mit denen Vorgänge im menschlichen oder tierischen Körper beeinflusst werden können. Im Rahmen der vorliegenden Erfindung werden bevorzugt Aminoglycosid-Antibiotika eingelagert, insbesondere wird Gentamycin verwendet.
- 10 Aminoglycosid-Antibiotika werden in der Regel in Form ihrer leicht wasserlöslichen Salze, wie z. B. dem Sulfat gehandhabt. Eine Kollagen-Matrix, die z. B. mit Gentamycinsulfat beladen ist, gibt den Wirkstoff beim Einbringen in den Körper relativ schnell ab. Es werden dadurch zwar
- 15 sehr hohe Konzentrationen an Antibiotikum erzeugt, das Depot ist jedoch nach kurzer Zeit erschöpft. Für die Behandlung z. B. einer infizierten Weichteilwunde ist jedoch die Aufrechterhaltung einer wirksamen Konzentration über einen längeren Zeitraum erwünscht.
- 20 Es sind schwerlösliche Derivate von Aminoglycosid-Antibiotika bekannt, wie z. B. das Hesperidin-Phosphat, das Lauryl-Sulfat, das Pamoat oder die aus der DOS 32 06 725 in Akt. geh. bekannten Flavanoid-Phosphate. Eine Beladung der Kollagen-Matrix mit diesen schwerlöslichen Derivaten führt zu einer
- 25 deutlichen Retardierung der Freisetzung, so daß solche Depots durchaus vorteilhaft eingesetzt werden können.

- Es wurde nun jedoch gefunden, daß eine sehr wirksame Retardierung mit einem günstigen Freisetzungsprofil erreicht werden kann, wenn die mit einem leichtlöslichen Salz d s
- 30 Antibiotikums beladene Matrix zusätzlich mit einem sauren Polysaccharid beladen wird. Saure Polysaccharide im Sinne dieser Anmeldung sind polyfunktionelle, phy-

siologisch-verträgliche und im Körper resorbierbare Polysaccharid-Säuren mit Molekulargewichten bis zu mehreren Hunderttausend, die eine Vielzahl von sauren, d. h. ionisierbaren Carboxyl- und Sulfatgruppen enthalten, wie z. B. Pektinsäure, Alginsäure und Carragenin. Diese Säuren können als Polyanionen fungieren und sind in der Lage die basischen Aminoglycoside zu präzipitieren, so daß diese in eine Art Depot-Form gebracht werden, aus der sie in Abhängigkeit vom pH- und dem Ionen-Milieu der Lösung mehr oder weniger retardiert freigegeben werden. Polysaccharid-Säuren bewirken überdies schon aufgrund ihrer filmbildenden Eigenschaften eine gewisse Retardierung im Sinne einer Mikroverkapselung der Wirkstoffpartikel, so daß sich diese Substanzklasse als besonders vorteilhaft bei der Herstellung von Retardformen für Aminoglycoside erweist, da sie in optimaler Weise verschiedene Wirkprinzipien in sich vereint.

Als polyanionische Verbindungen, die diese Merkmale in sich vereinen, kommen saure Polysaccharide aus der Gruppe pflanzlicher Pektinstoffe, die mit unterschiedlichem Veresterungsgrad beispielsweise im Obst vorkommen, saure Kohlehydrate aus Algen, Flechten und anderen niederen Pflanzen sowie andere, freie Carboxyl- und/oder Monoester der Schwefelsäure enthaltende Polysaccharide aus dem Tier- und Pflanzenreich, wie Chondroitinsulfat, Dermatansulfat, Heparansulfat, Hyaluronsäure u. a. in Frage.

Es kommen aber auch Polysäuren auf Basis oxydierter Zellulose, oxydierter Stärke und andere auf synthetischem Wege mit sauren Funktionen ausgestattete makromolekulare Kohlenhydrate in Frage. Auch natürliche Polyphosphate, wie sie beispielsweise in den Nukleinsäuren vorliegen, sind prinzipiell geeignet.

Alle diese Stoffe sollen im Sinne der vorliegenden Erfindung unter dem Begriff "saure Polysaccharide" zu verstehen sein. Es liegt auf der Hand, daß der Eignungsgrad unterschiedlicher unter diese Definitionen fallender Stoffe auch unterschiedlich ist. Der Fachmann kann jedoch leicht unter den zugänglichen Materialien solche wählen, die bezüglich Biokompatibilität, Resorbierbarkeit, gelierender und filmbildender Wirkung und der Retardwirkung auf medizinische Wirkstoffe geeignet sind. Als besonders gut geeignet haben sich Pektinsäure, Alginsäure und Carraghenin erwiesen.

Die erfindungsgemäßen Polysaccharidsäuren sind in Form ihrer Alkalisalze wasserlöslich und bilden je nach ihrer Konzentration mehr oder minder viskose Lösungen. Bringt man die wässrige Lösung eines solchen makromolekularen Stoffes mit der wässrigen Lösung eines Wirkstoffs mit basischen Gruppen zusammen, so kommt es je nach dem pH-Wert der Lösung zur Präzipitation. Während bei pH 9 in der Regel noch keine Präzipitation zu beobachten ist, beginnt diese meist bei etwa pH 8 und verstärkt sich bei niedrigeren pH-Werten.

Aminoglycosid und Polysäure können in gelöster Form bei einem pH-Wert oberhalb von 9,0 in dem als wässrige oder wässrig-alkoholische Suspension vorgelegten Kollagen vereinigt und dann durch pH-Erniedrigung präzipitiert werden. Es kann aber auch eine vorherige Präzipitation vorgenommen werden und das schwerlösliche Konjugat aus dem Aminoglycosid und der betreffenden Polysäure in fester Form in die Kollagen-Suspension eingetragen werden. Schließlich kann vor der Beschickung mit dem Wirkstoff auch noch eine zusätzliche Quervernetzung des Kollagens vorgenommen werden, die zweckmäßig so durchgeführt wird, daß zuerst das Ver-

netzungsmittel und dann, nachdem dieses weitestgehend
abreagiert hat, der Wirkstoff zugesetzt wird. Man kann
aber auch so verfahren, daß man zunächst ein vliesarti-
ges oder schwammig-poröses Kollagen, das genügend form-
5 stabil ist, erzeugt und dieses dann in wässrigem Mi-
lieu mit dem Wirkstoff beläd.

In einer bevorzugten Ausführungsform erfolgt die Be-
schickung mit dem bzw. den Wirkstoffen in einer wässe-
rigen Suspension von Kollagen-Fasern, die dann bei
10 -20° - -40° C eingefroren und anschließend gefrierge-
trocknet wird. Man erhält je nach Faserlängenverteilung
und Vernetzungsgrad des Kollagens ein Depot von vlies-
artiger oder schwammig-poröser Beschaffenheit. Dieses
kann ggf. noch portioniert, sterilisiert und verpackt
15 werden.

Vorzugsweise wird die Präzipitation des Aminoglycosids in
der Kollagensuspension selbst vorgenommen, indem man
den pH-Wert von zunächst 8,5 - 9,5, bei dem Aminogly-
cosid und saures Polysaccharid in löslicher Form neben-
20 einander vorliegen, auf Werte unterhalb pH 7, bevorzugt
4 - 6, erniedrigt.

Die Präzipitation kann aber auch separat erfolgen, so
daß in diesem Fall ein bereits vorgefertigtes schwerlös-
liches Addukt aus Aminoglycosid und saurem Polysaccharid
25 in die Kollagen-Suspension eingetragen wird. Auch kann
eine pH-Verschiebung erst nach gefolgter Gefriertrocknung
der mit den beiden Komponenten beladenen Kollagenmasse
durch anschließendes Begasen mit den Dämpfen einer genü-
gend flüchtigen, physiologisch unbedenkliche Anionen bil-
30 denden Säure, wie z. B. Ameisensäure, Essigsäure und an-
dere C₁-C₆-Carbonsäuren erfolgen.

Schließlich kann man die Präzipitation auch durch Immersion des getrockneten Kollagens in ein organisches, mit Wasser mischbares Lösungsmittel, wie z. B. Aceton oder einen niederen Alkohol wie Methanol, Äthanol oder Propanol, vornehmen, wobei man dem Lösungsmittel die zur Einstellung des gewünschten pH-Wertes erforderliche Menge einer physiologisch akzeptablen Säure zusetzt. Als solche werden Säuren verstanden, die biokompatible Anionen bilden, wie z. B. HCl, H₂SO₄, H₃PO₄, Ameisensäure, Essigsäure, Milchsäure, Apfelsäure und andere.

Die Menge des sauren Polysaccharids, die zur Präzipitation des Antibiotikums verwendet wird, richtet sich zum einen nach der Menge des Antibiotikums, nach der Anzahl der basischen Gruppen im Antibiotikum und nach der Anzahl der sauren Gruppen im Polysaccharid. Um eine vollständige Umsetzung des Antibiotikums mit dem Polysaccharid zu erreichen, muß die Menge des Polysaccharids so bemessen sein, daß die Anzahl der sauren Gruppen auf jeden Fall höher ist als die Anzahl der basischen Gruppen des Antibiotikums. Nur beispielhaft genannt werden typische sich daraus ergebende Gewichtsverhältnisse von z. B. Gentamycinbase zu Pektinsäure von etwa 1 zu 1,5 bis etwa 1 zu 15 bzw. von Gentamycinbase zu Alginsäure von etwa 1 zu 1,5 bis etwa 1 zu 7,5.

Diese Mengen können gegebenenfalls jedoch auch unter- oder überschritten werden. Falls die Menge des Polysaccharids nicht ausreicht, um die gesamte Menge an Antibiotikum zu binden, wird beim Einbringen des Depots in den Körper zunächst eine relativ hohe Freisetzung erfolgen. Die kann durchaus erwünscht sein, um eine hohe Anfangskonzentration des Antibiotikums zu erzielen, die dann abfällt zu einer wirksamen Dauerdosis.

Andererseits kann durch einen Überschuß an Polysäure eine weitere Retardierung erzielt werden, da das im Fasergeflecht des Kollagens aufquellende Polysaccharid offenbar wie eine Art Ionenaustauscher wirkt, dessen saure Gruppen das Antibiotikum reversibel binden und damit die Wirkstoff-Freisetzung aus dem Träger verlangsamen. Es liegt also in der Hand des Fachmanns, das Freisetzungsprofil in weiten Grenzen zu variieren. Durch einen einfachen Vorversuch kann in jedem Fall festgestellt werden, welche Menge des speziellen Antibiotikums ausreichend ist.

Es wurde bereits erwähnt, daß die vollständige Präzipitation des Wirkstoff-Polysaccharid-Konjugates nicht nur von der Menge des Polysaccharids, sondern insbesondere auch vom pH-Wert abhängig ist. Da bei physiologischem pH-Wert die Löslichkeit des Konjugates noch recht hoch sein kann, kann es von Vorteil sein, der Kollagen-Wirkstoff-Kombination noch eine Puffersubstanz beizugeben, die im schwach sauren Bereich eine hohe Pufferkapazität besitzt. Auf diese Weise kommt auch im physiologischen Milieu der von den Polysacchariden ausgehende retardierende Effekt voll zum Tragen.

Geeignete Puffersysteme sind z. B. Phosphatpuffer nach Sörensen, Na-acetat/Essigsäure, Na-Lactat/Milchsäure, Na-Malat/Äpfelsäure, Na-Salze saurer Aminosäuren, wie Arginin und Lysin, Na-Salze schwacher Peptidsäuren und andere.

Zusätzlich zu den Aminoglycosid-Antibiotika können in die Kollagen-Matrix auch weitere Wirkstoffe eingelagert werden, die eine Antibiotikum-Therapie in sinnvoller Weise ergänzen oder unterstützen können. Auch wenn solche Wirkstoffe keine basischen Gruppen aufweisen, die zu ei-

ner Wechselwirkung mit dem sauren Polysaccharid fähig sind, wird auch bei diesen Wirkstoffen allein aufgrund der filmbildenden Eigenschaften und des Geliereffekts der beigegebenen Polysaccharide die freie Diffusion behindert und somit eine verzögerte Freisetzung aus der Kollagen-Matrix beobachtet.

Das erfindungsgemäße Depot kann zu allen lokalen Antibiotika-Behandlungen in den Körper eingebracht werden und kann aufgrund seiner guten Verträglichkeit und der problemlosen Resorption dort verbleiben. Bevorzugt wird es zur lokalen Bekämpfung infizierter Weichteilwunden verwendet. Dabei kommt neben der antibakteriellen Wirkung des Antibiotikums der positive Einfluß des natürlichen Kollagens auf den Heilungsprozeß von Weichteilsdefekten zum Tragen.

Die erfindungsgemäßen Depots können als Formstücke unterschiedlicher Geometrie gewonnen werden. In der Regel werden flächige, rechteckige Formen mit einer Schichtdicke von etwa 1 mm bis etwa 8 mm und Kantenlängen von etwa 2 cm bis ca. 20 cm bevorzugt.

Beispiel 1:

20 g eines nach dem in der DE-PS 27 30 623 beschriebenen Verfahren gewonnenen Kollagens werden zunächst bei Raumtemperatur in 1 l 0,5 molarer Essigsäure suspendiert. Nach einer Äquilibrierungszeit von ca. 12 h wird der pH-Wert ggf. durch Zugabe von Salzsäure oder Natronlauge korrigiert, so daß ein Wert zwischen 2,5 und 3,5 erreicht wird. Die essigsäure Suspension wird nun homogenisiert, indem mittels eines geeigneten Rühr-

werkes (z. B. Ultraturrax) unter gleichzeitiger Kühlung die Länge der Kollagenfasern auf Werte unter 10 mm eingestellt wird.

5 Nach dem Abpressen der so erhaltenen Kollagenmasse wird diese in deionisiertem Wasser aufgeschlämmt und erneut abgepreßt. Dieser Vorgang wird noch zweimal wiederholt. Das von überschüssiger Essigsäure befreite Kollagen wird dann unter leichtem Rühren in eine auf 35 °C temperierte wässrige Lösung von pH 9,5, die 1,2 g Gentamycinsulfat
10 und 1,2 g Natriumpektat in ca. 900 ml enthält, eingetragen. Nach einer Äquilibrierungszeit von ca. 30 min. versetzt man unter ständiger pH-Kontrolle portionsweise mit soviel 1-normaler Schwefelsäure bis die breiige Mischung einen pH zwischen 5 und 6 erreicht hat. Gegebenenfalls
15 wird das Gesamtvolumen des Ansatzes durch Zugabe von destilliertem Wasser zu einem Liter ergänzt. Die so erhaltene Masse wird in vorbereitete Gießformen gegossen, bei -20 - -40 °C schockgefroren und anschließend gefriergetrocknet. Man erhält ein flächiges Wirkstoff-Depot vliesartiger Beschaffenheit mit einem Gehalt von 4 Gew. % Gentamycinbase, welches entsprechend der vorgegebenen Schichthöhe des Kollagen-Breis eine Dicke von 2 mm bis zu etwa
20 10 mm besitzt. Das Flächengewicht beträgt dann etwa 40 g pro m², bzw. 200 g pro m². Die Wasseraufnahmekapazität des Wirkstoff-Depots liegt bei etwa 2000 % bezogen auf
25 Trockenmasse.

Beispiel 2

Eine essigsäure wässrige Aufschlammung von nativen Kollagen-Fasern wird wie in Beispiel 1 zunächst homogenisiert,
30 Essigsäure-frei gewaschen und abgepreßt. Diese Masse wird dann in so viel Isopropylalkohol aufgenommen, daß eine 2 %ige Aufschlammung in 90 Volumen %igem Isopropanol

vorliegt. Diese wird dann unter Rühren mit insgesamt 0,5 ml 30 %iger wässriger Glyoxal-Lösung pro 1 l Ansatz bei Raumtemperatur versetzt. Indem die Masse in leichter Bewegung gehalten wird, läßt man das Kollagen 48 Stunden mit dem Gerbemittel reagieren. Dann wird die Masse kurz abgepreßt und wieder in 90 Volumen %igem Isopropanol aufgenommen. Nach dem Abpressen nimmt man die Masse in deionisiertem Wasser auf und preßt diese erneut ab. Die noch feuchte Masse wird dann wie in Beispiel 1 beschrieben in eine vorbereitete Lösung, die Gentamycinsulfat und Natriumpektat im Verhältnis 1:1 enthält, eingetragen. Nach erfolgter pH-Verschiebung auf einen Wert zwischen 5 und 6 wird die Masse bei -20 - -40 °C schockgefroren und lyophilisiert. Man erhält ein vliesartiges Wirkstoff-Depot, das bei Einhaltung der in Beispiel 1 angegebenen Konzentrationen 4 Gew. % Gentamycinbase enthält. Es zeichnet sich gegenüber dem aus Beispiel 1 erhaltenen Produkt durch höhere Formstabilität und verzögerte Bioresorption aus.

Beispiel 3

Die nach Beispiel 1 oder 2 erhaltene Kollagen-Masse wird vor der Beschickung mit Gentamycin in deionisiertem Wasser aufgeschwemmt. Nach Einstellung auf pH 6 mittels Natronlauge bzw. Schwefelsäure wird in die so erhaltene Kollagen-Suspension die berechnete Menge Gentamycin in Form eines vorgefertigten Präzipitats aus Gentamycinsulfat und Natriumpektat eingetragen. Eine 1:1 Fällung der beiden Komponenten enthält etwa 40 Gew. % Gentamycinbase. Nach inniger Vermischung von Wirkstoff-Präzipität und Kollagen wird die breiige Masse bei -20 - -40 °C schockgefroren und lyophilisiert.

Beispiel 4

Gemäß Beispiel 1 wird zunächst eine Kollagen-Masse erzeugt, die vor der Beladung mit Wirkstoff einer Quervernetzung mittels Hexamethylen-diisocyanat unterzogen wird.

5 Zu diesem Zweck stellt man eine wässrige Aufschlammung von 2 % bezogen auf Kollagen-Trockenmasse her, korrigiert den pH, wenn nötig, so daß ein Wert zwischen 4 und 5 erreicht wird und kühlt auf 0 °C ab. Dann rührt man einen physiologisch verträglichen nicht-ionischen Emulga-

10 tor, z. B. Tween 80 ein, dessen Endkonzentration max. 1 % bezogen auf Kollagen-Trockenmasse beträgt. Unter Rühren versetzt man bei 0 °C tropfenweise mit so viel Hexamethylen-diisocyanat, daß die Gesamtmenge an Gerbemittel 2 % bezogen auf Trockenmasse Kollagen ausmacht.

15 Man läßt diese Mischung noch 24 Stunden bei 0 °C stehen und preßt dann die erhaltene Masse ab. Die Beschickung mit Gentamycin und die weitere Verarbeitung erfolgt dann nach einem der in den Beispielen 1 - 3 beschriebenen Verfahren. Man erhält ein schwammig-poröses

20 Wirkstoff-Depot, das sich durch ein hohes Maß von Formstabilität auszeichnet.

Beispiel 5

Nach einem der Beispiele 1 - 4 wird zur Präzipitation des Gentamycins anstelle des Natriumsalzes der Pektinsäure das entsprechende Na-Salz der Alginsäure eingesetzt.

25 Man erhält Wirkstoff-Depots, die denen mit Pektinsäure hergestellten weitgehend entsprechen, sich aber bezüglich der Abgabekinetik des Wirkstoffs von den vorgenannten etwas abheben. Unter sonst gleichen Elutionsbedingungen retardieren die Alginsäure-Präzipitate das Gentamycin etwas stärker als ihre Pektinsäure-Analoga.

30

Beispiel 6

Nach einem der in den Beispielen 1 - 5 ausgeführten Verfahren wird jeweils die halbe Gentamycinmenge eingesetzt, d. h. 1 l einer 2 %igen Kollagen-Suspension enthalten
5 0,6 g Gentamycinsulfat bzw. 0,4 g Gentamycinbase in Form eines Alginsäure- oder Pektinsäure-Präzipitats. Die weitere Verarbeitung erfolgt dann analog der für die entsprechenden 4 % Depots angegebenen Verfahrensweise.

Man erhält Gentamycin-Depots mit einem Gehalt von 2 %
10 Gentamycinbase bezogen auf das Trockengewicht der wirkstoffbeladenen Kollagen-Matrix.

Beispiel 7

Nach einem der in den vorgenannten Ausführungsbeispielen dargelegten Verfahren wird das betreffende saure
15 Polysaccharid im Gewichtsverhältnis 2:1 bezogen auf Gentamycinsulfat eingesetzt. Die auf diese Weise hergestellten Wirkstoff-Depots zeichnen sich gegenüber den in den vorausgegangenen Beispielen beschrieben dadurch aus, daß sie eine noch stärkere Retardwirkung
20 auf die Freisetzung des Aminoglykosids ausüben.

Patentansprüche

1. Resorbierbares Wirkstoff-Depot auf Basis von Kollagen, dadurch gekennzeichnet, daß ein rekonstituiertes Kollagen mit Vlies- oder Schwammstruktur mit einem Aminoglykosid-Antibiotikum und einem bioresorbierbaren Polymeren mit polyanionischem Charakter beladen ist.
5
2. Wirkstoff-Depot nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß das Kollagen aus Fasern mit einer Länge von max. 10 mm besteht, in denen die native Molekülstruktur weitgehend erhalten ist.
10
3. Wirkstoff-Depot nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß die Polypeptidketten des Kollagens zusätzlich quervernetzt sind.
4. Wirkstoff-Depot nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, daß das Kollagen mit Formaldehyd, Glutardialdehyd, Glyoxal oder Hexamethylendiisocyanat vernetzt ist.
15
5. Wirkstoff-Depot nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß als bioresorbierbares Polymer ein saures Polysaccharid enthalten ist.
- 20 6. Wirkstoff-Depot nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, daß als saures Polysaccharid Pektinsäure oder Alginsäure enthalten ist.

7. Wirkstoff-Depot nach einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß als Antibiotikum Gentamycin enthalten ist.
- 5 8. Wirkstoff-Depot nach einem der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, daß das Antibiotikum in einer Menge von 1 bis 10 Gewichtsprozent enthalten sind.
9. Wirkstoff-Depot nach einem der Ansprüche 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, daß das bioresorbierbare Polymer gegenüber dem Aminoglykosid-Antibiotikum im Überschuß
10 vorliegt.
10. Verfahren zur Herstellung eines resorbierbaren Antibiotikum-Depots, dadurch gekennzeichnet, daß zu einer Suspension eines rekonstituierten Kollagens, in dem die native Molekülstruktur weitgehend erhalten ist,
15 mit einer Faserlänge von max. 10 mm, ein Aminoglykosid-Antibiotikum und ein bioresorbierbares Polymeres mit polyanionischem Charakter gegeben wird, vor oder nach dieser Zugabe der pH-Wert der Suspension auf einen Wert unterhalb 7 eingestellt wird und die Suspension, ggf. nach Eingießen in Formen, gefriergetrocknet wird.
20
11. Verfahren nach Anspruch 10, dadurch gekennzeichnet, daß als bioresorbierbares Polymeres ein saures Polysaccharid verwendet wird.
- 25 12. Verfahren nach Anspruch 10 oder 11, dadurch gekennzeichnet, daß die Zugabe des Aminoglykosid-Antibiotikums und des sauren Polysaccharids als wasserlösliches Salz zu einer auf pH 8 - 10 eingestellten

wässrigen Kollagensuspension erfolgt und anschließend eine pH-Verschiebung in einen Bereich von pH 4 bis 7 vorgenommen wird.

- 5 13. Verfahren nach einem der Ansprüche 10 bis 12, dadurch gekennzeichnet, daß ein durch Zusammenbringen mit einem sauren Polysaccharid erzeugtes schwerlösliches Konjugat eines Aminoglykosid-Antibiotikums in eine wässrige Kollagen-Suspension von pH 4 bis 7 eingebracht wird.
- 10 14. Verfahren nach einem der Ansprüche 11 bis 13, dadurch gekennzeichnet, daß als Salz eines Aminoglykosid-Antibiotikums Gentamycinsulfat und als Salz eines sauren Polysaccharids Natriumalginat oder Natriumpektat verwendet wird.
- 15 15. Verfahren nach einem der Ansprüche 10 bis 14, dadurch gekennzeichnet, daß der Kollagen-Suspension vor der Beschickung mit einem Aminoglykosid-Antibiotikum ein Mittel zur Quervernetzung zugesetzt wird.
- 20 16. Verfahren nach Anspruch 15, dadurch gekennzeichnet, daß der Vernetzungsprozeß so geführt wird, daß eine Immobilisierung des Antibiotikums im Sinne einer chemischen Fixierung weitestgehend vermieden wird.
- 25 17. Verfahren nach einem der Ansprüche 15 oder 16, dadurch gekennzeichnet, daß die Vernetzung mit Glyoxal in Gegenwart eines niederen Alkohols, vorzugsweise Isopropanol, mit einem Anteil von 80 bis 100 Volumenprozent, vorzugsweise 90 Volumenprozent, vorgenommen wird.

18. Verfahren nach einem der Ansprüche 15 oder 16, dadurch gekennzeichnet, daß als Vernetzungsmittel Hexamethylen-diisocyanat in einer Menge von 0 bis 5 %, vorzugsweise 2 %, bezogen auf das Trockengewicht des Kollagens, in Gegenwart eines nichtionogenen Emulgators verwendet wird.
19. Verfahren zur Herstellung eines resorbierbaren Antibiotikum-Depots, dadurch gekennzeichnet, daß man aus rekonstituierten Kollagenfasern, in denen die native Molekülstruktur weitgehend erhalten ist, zunächst vliesartige oder schwammig-poröse Formkörper herstellt, diese mit einer Lösung eines Aminoglykosid-Antibiotikums und eines bioresorbierbaren Polymers mit polyanionischem Charakter tränkt, den pH der Tauchlösung anschließend auf einen Wert unterhalb 7 einstellt und die wirkstoffbeladenen Formkörper gefriertrocknet.
20. Verwendung eines aus nativen Fasern aufgebauten rekonstituierten Kollagens zur Herstellung eines resorbierbaren Wirkstoff-Depots in Form eines Vlieses oder Schwammes.

THIS PAGE BLANK (USPTO)